

氏名	杉 山 齊
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第1517号
学位授与の日付	平成8年3月31日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学（三）専攻 （学位規則第4条第1項該当）
学位論文題目	Apoptosis in glomerular sclerosis. （糸球体硬化におけるアポトーシス）
論文審査委員	教授 辻 孝夫 教授 赤木 忠厚 教授 大森 弘之

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

慢性腎不全から透析療法に導入される患者数は毎年増加の一途をたどっている。慢性腎不全は糸球体濾過機能の廃絶、すなわち糸球体硬化により引き起こされる病態であり、糸球体硬化症の進展憎悪機構を解明して治療法を確立することは臨床的に重要な課題である。腎糸球体硬化は、初期の糸球体障害の種類に関わらずある時点から共通の経路をとって進行し、糸球体内の細胞外基質増加と糸球体細胞数減少をきたすに至る。糸球体硬化進展機構における細胞数減少の機序を解明するために、まず進行性糸球体硬化モデルである5/6腎摘ラットを作製し、光顕、電顕による検討に加え、アポトーシスの生化学的指標である核DNA断片化を組織上で検出するTUNEL法を用いて、アポトーシスを検討した。更にヒト腎生検組織（IgA腎症24例、ループス腎炎9例）を用いて同様の検討を行い、糸球体内アポトーシスの出現頻度と腎生検時の臨床的指標及び組織病理学的指標との相関を検討した。5/6腎摘モデルにおいて電顕により、腎摘後8週の硬化の進行した糸球体のメサンギウム領域、萎縮尿細管、皮質間質の浸潤細胞にアポトーシス像を認めた。糸球体内TUNEL陽性細胞は糸球体硬化病変の進行に伴い経時的に増加した。ヒト腎生検組織における検討では、硬化病変内にTUNEL陽性細胞を認め、IgA腎症例のうち硬化進行群で糸球体内TUNEL陽性細胞数の増加を認めた。糸球体内アポトーシスと糸球体硬化の程度及び腎機能低下の程度との間に有意な相関関係を認めた。以上の結果より、糸球体硬化進展過程における糸球体細胞数減少の機序にアポトーシスが重要な役割を果たしていることが初めて明らかにされた。今後糸球体細胞アポトーシスの分子機構の詳細な解析により、糸球体硬化症治療への新たなアプローチが可能になることが期待される。

なお、本論文は共著論文であり、共著者の協力を得て完成したものである。

### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、糸球体硬化進展機構における細胞数減少の機序を解明するために、進行性糸球体硬化モデルである5/6腎摘ラットを作製し、光顕、電顕による検討に加え、アポトーシスの生化学的指標である核DNA断片化を組織上で検出するTUNEL法を用いてアポトーシスを検討するとともに、ヒト腎生検組織（IgA腎症24例、ループス腎炎9例）を用いて同様の検討を行ったものであるが、糸球体内アポトーシスの出現頻度と腎生検時の臨床的指標及び組織病理学的指標との相関があったこと、5/6腎摘モデルにおいて電顕によりメサンギウム領域、萎縮尿細管、皮質間質の浸潤細胞にアポトーシス像を認めたなどの重要な知見を得ている。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。